

TÖMPE PÉTER

A BUJAKÓR GYÓGYSZEREI MAGYARORSZÁGON

(100 éves a Salvarsan)

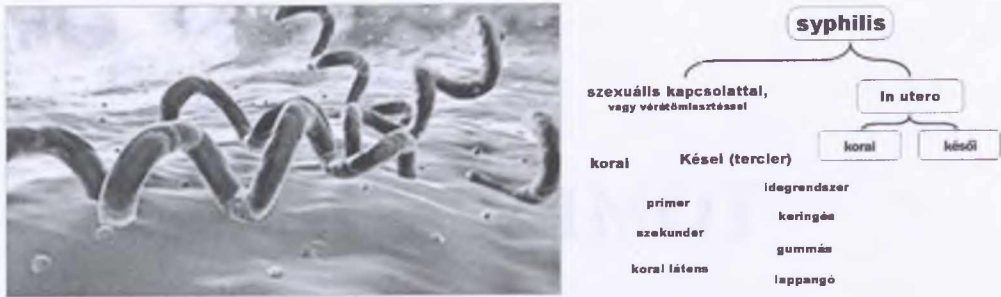
A bujakór (vérbaj, syphilis, lues) fertőző jellegét már középkori megjelenésekor felismerték és ennek megfelelő terápiákkal próbálkoztak. A kemoterápia megszületéséig a különösen ijesztő tünetek gyógyítására alkalmaztak empirikus terápiákat. Ezek főleg toxikus szervesetlen anyagok: higany, bizmut és arzén készítményei voltak. A mikroszkópi technika, vitális festés és a fémorganikus vegyületek szintézis módszerei tették lehetővé a Salvarsan felfedezését. Nem a véletlen, hanem a tematikus hatás-szerkezet vizsgálatok sora vezetett a 100 évvel ezelőtti felismeréshez. Paul Ehrlich 606-os vegyületének hatása a magyar gyógyszervegyészeket is új, hatásos struktúrák kutatására ösztönözte. E kemoterápiás hőskor a penicillin, ill. az antibiotikumok megjelenéséig (az 1940-es évek végéig) tartott.

A bujakór (vérbaj, syphilis, lues) magyarországi megjelenéséről és elterjedéséről FORRAI JUDIT orvos-történész munkáiból nyerhetünk átfogó képet. A fertőző (de nem járványos) betegség megjelenése mindig függött az illető ország geopolitikai helyzetétől: a háborúban vesztes országokban különösen megnőtt a fertőzések száma. Ez jelenik meg például a középkori „francia”- vagy „nápolyi”- betegség kifejezésekben, de a 20. századi háborús propagandában is. (1.ábra)

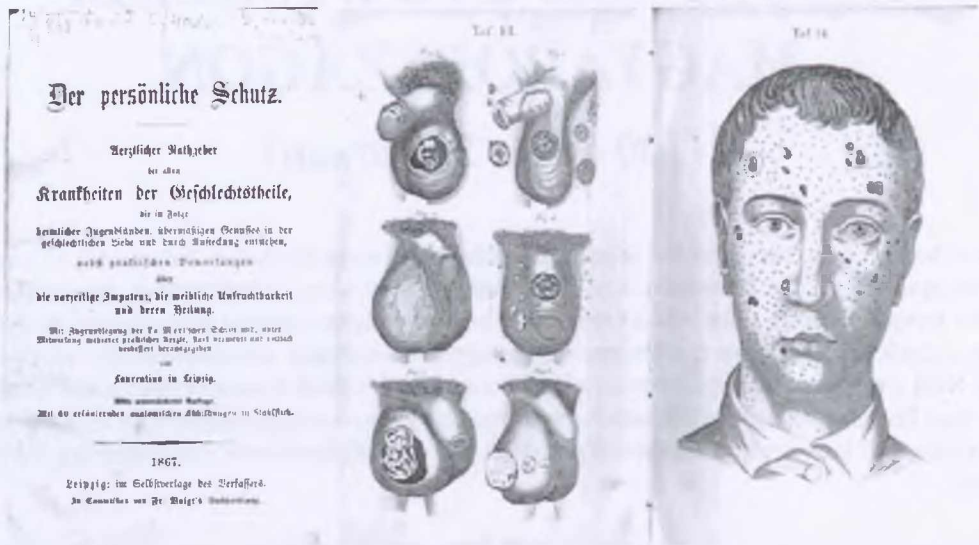


1. ábra: Syphilis fertőzésre figyelmeztető plakátok

A betegség fertőző jellegét már középkori megjelenésekor felismerték és ennek megfelelő terápiákkal próbálkoztak, első sorban a különösen ijesztő tünetek gyógyítására. A fertőzött szervezetben tovább élő kórokozó (*Spirochaeta pallida*) azonban ún. másodlagos és kései tüneteket okozott, melyek gyakran vezettek az áldozat teljes testi és szellemi leépüléséhez, majd halálához. (2.ábra). A kései idegrendszeri tünetek tüneti kezelésére vezette be a brómterápiát LAUFENAUER KÁROLY (1848-1901) ideggyógyász, aki KARLOWSZKY GEYZA (1860-1936) gyógyszerész eredeti magyar készítményét, a rubidium-ammónium-bromidot alkalmazta.



2. ábra: A lues kórokozója (*Spirochaeta pallida*) és a vérhaj korai, majd késői tünetei



3. ábra: A 19. század második felében már a fertőzés korai felismerésére és elkerülésére hívták fel a figyelmet.

A fertőzést okozó mikroba ismerete előtt, már szintén a középkorban, tapasztalatok alapján találtak olyan vegyületeket, melyek hatásosnak bizonyultak a betegség kifejlődésének megállítására. Ezek a vegyületek a guajakol, a higany, az arzén és a bizmut származékai voltak. Valamennyi ma is megtalálható – természetesen más formában – gyógyszerhatóanyagaink között. (4.ábra)

HIGANY vegyületek	ARZÉN Vegyületek	BIZMUT vegyületek	ANTI- BIOTIKUMOK
Hg-paszták Kalomel Sublimat Novasurol	Salvarsan Neosalvarsan Neosilbersalvarsan Myosalvarsan Solusalvarsan Spirocid per os Mapharsan	Bismogenol Casbis Spirobismol kombinációk Salvarsannal és Penicillinnel	Penicillin

4. ábra: Antiluetikumok a higanypasztától a penicillinig.

A guajakolt (orto-metoxifenolt), a guajakfakéreg főzetének hatóanyagát, 1519 óta használták az 1-2 hónapos kúrák alkalmával. E kúrákat higanykenőccsel végzett, ismételt bedörzsöléssel egészítették ki. A kezelések eredményesek voltak, ha a beteg elkerülte a higanymérgezést. (A fém higanyból készült kenőcsök ma is ismert gyógykészítmények.)

A higany kis terápiás szélességét (a mérgező és gyógyító adag közötti kis különbséget) kevésbé

toxikus anyagokkal próbálták helyettesíteni. Hatásosnak bizonyultak a bizmut vegyületei és az antimon-vegyületek. Utóbbit a – rövid ideig – Magyarországon is praktizáló PARACELSYS (1493-1531), a *jatrokémia* megalapítója vezette be a terápiába. (5.ábra)



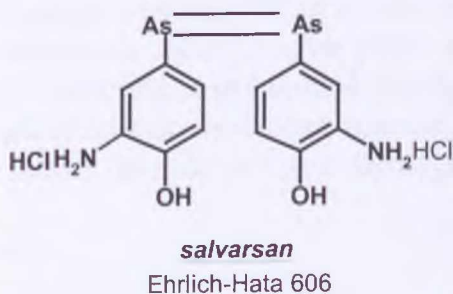
5. ábra: A guajakol-főzet és a higanykenőcs alkalmazásának középkori ábrázolása. – Paracelsus, az orvosi kémia megalapítója. – A bizmut tartalmú BIZOL injekciót Magyarországon az EGGER gyógyszergyár az 1930-as években is forgalmazta.

A periódusos rendszernek az antimonnal és bizmuttal azonos oszlopába tartozó elemek közül az arzén alkalmazása logikusnak tűnt, de a szervetlen arzénvegyületek igen kis hatásszélessége miatt senki sem élt volna túl egy arzénkezelést. Várni kellett a szerves arzénvegyületek felfedezésére, ami csak a 20. század elején sikerült. A siker viszont rendkívüli volt.

Az *arzénvegyületek* sikeres alkalmazásához két felismerésre volt szükség. Az egyik a kórokozó azonosítása és mikroszkópi vizsgálati módszere, az ún. *vitális festés*, a másik annak felismerése, hogy a vitális festéskor alkalmazott vegyületek elpusztítják a már megfestődött mikrobákat. PAUL ERLICH (1854-1915) „*bűvös golyóknak*” nevezte azokat a színezékeket, melyek szelektív mérgező hatásúak voltak a spirochaetákra (és egyéb baktériumokra is).

Ehrlich, aki eredetileg orvos volt, először arra a felismerésre jutott, hogy az arzén toxicitása lényegesen csökken, ha szerves vegyületben fordul elő, azaz *szén-arzén* kémiai kötést tartalmaz. Ezen túlmenően, az arzén oxidációs foka három és öt lehet, tehát $-C-As=$ vagy $-C=As\equiv$ kötések jellemezhetik a molekulát.

Ehrlich a vegyész végzettségű, japán SACHACHIRO HATÁVAL (1873 – 1938) közösen kezdett (a világon először) szisztematikus, megtervezett kutatásba. Először csak a három vegyértékű arzén származékait állították elő, és a szerves molekularész szerkezetét változtatták, a hatás erősségétől függően. A hatszázhatodik vegyületük bizonyult a leghatásosabbnak: a kísérleti állatok véréből eltűntek a kórokozók és a gyógyulás igen hamar bekövetkezett. Ezt a vegyületet nevezték el *Salvarsannak*. (6.ábra)



6.ábra: A Salvarsan szerkezeti képlete és a két Nobel díjas felfedező, Ehrlich és Hata.

A tudatos kutatás Ehrlich *féle módszere* és a Salvarsan hónapok alatt ismertté vált a világon. A fantasztikus siker szinte valamennyi gyógyszervegyész fantáziáját megindította. Igen hamar meg-

oldották a Salvarsan és származékai (sói) ipari méretű előállításának módszerét. Különös technológiai nehézséget okozott, hogy a Salvarsan csak lúgokban oldódott, viszont a lúgos oldat nem injektálható az emberi szervezetbe, és a vegyület a levegő oxigénjével is reagál, tehát inert töltőgáz alkalmazása volt szükséges az injekciós ampullák előállításához. A manuálisan előállított porampullák a mai napig stabilisnak bizonyultak.

Magyarországon az Egyesült Gyógyszer és Tápszergyár (majd EGYT, ma EGIS Nyrt.) elődvalalatai: „DR.EGGER”, a „PALIK ÉS TÁRSA”, valamint a „MAGYAR PHARMA” gyógyszergyárak kezdték el a salvarsan (ill. Neosalvarsan) gyártását és forgalmazását. Utóbbi a BAYER cég magyarországi képviselőjeként. Természetesen az intézeti és gyári kutatók is ún. kerülő (és eljárás) szabáldmak kutatásába kezdtek, valamint a salvarsan utódvegyületeit állították elő (Revival, Sanarsol, Pallicid). Originális kutatás eredménye lett a DINARSAN nevű készítmény, a tragikus sorsú vegyész, FODOR IMRE által kifejlesztett vegyület.



7. ábra: Az 1930-as években az öt vegyértékű arzén származékok is hatásosnak bizonyultak a syphilis kezelésében. Magyar kutató, dr. Fodor Imre fejlesztette ki a DINARSAN nevű vegyületet, amely a vállalat sikeres terméke lett.

Az igen nagy számban előállított antiluetikumok forgalmának és jövedelmezőségének azonban egy csapásra véget vetett egy teljesen új szerkezetű és új hatásmechanizmussal ható vegyület. Ez volt a penicillin, az antibiotikumok első képviselője. A negyvenes évek után már a penicillin vált egyeduralmukodóvá a bjakór – és igen sok más – fertőző betegség kezelésében, de a Salvarsan felfedezése és története a mai napig példa a tudományos gyógyszerkutatás művelésére.

A szerző címe:

Dr. Tömpe Péter

EGIS Gyógyszergyár Nyrt.

H-1106 Budapest, Keresztúri u. 30 – 38.

e-mail: tompepet@t-online.hu